

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-291566

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)12月22日

C 07 D 207/34
209/12
209/34
307/54
307/79
333/38
333/60

7242-4C
7306-4C
7306-4C
6640-4C
6640-4C
7822-4C
7822-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全15頁)

⑮ 発明の名称 複素芳香族グリオキサール酸ハロゲンニドの製造方法

⑯ 特 願 昭60-131700

⑰ 出 願 昭60(1985)6月19日

⑱ 発 明 者 加 藤 祥 三 藤沢市遠藤1090

⑲ 発 明 者 須 山 敏 尚 茅ヶ崎市東海岸南4-7-17

⑳ 出 願 人 徳山曹達株式会社 徳山市御影町1番1号

明 細 書

1. 発明の名称

複素芳香族グリオキサール酸ハロゲンニドの製造
方法

2. 特許請求の範囲

複素芳香族化合物とオキサリルハロゲンニドとを
反応させて複素芳香族グリオキサール酸ハロゲンニド
を製造する方法に於いて、ハロゲン化水を液相
に導入した後、又は導入しつつ複素芳香族化合物
とオキサリルハロゲンニドとの反応を開始すること
を特徴とする複素芳香族グリオキサール酸ハロゲンニ
ドの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

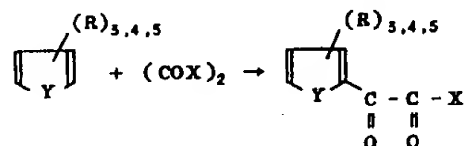
(産業上の利用分野)

本発明は、複素芳香族化合物とオキサリルハロ
ゲンニドとを反応させて複素芳香族グリオキサール酸
ハロゲンニドを製造する方法に関する。

(従来の技術及び発明の解決しようとする問題点)

複素芳香族グリオキサール酸ハロゲンニドは、農薬
薬品中間体あるいは有機合成試薬として有用な化

合物である。しかし、その有用性にもかかわらず
合成例は極めて少ないものであった。その数少な
い例として例えば、ベルギー特許第896054号
明細書には、下式の合成例が示されている。



(但し、YはS, S₂, O, >N-R' (但し、R'は
アルキル基又はアリール基である。)であり、
R₃, R₄, R₅は水素原子、アルキル基、アリール
基又はハロゲン原子である。)

しかし、この合成方法では触媒が使用されてい
ないため、環境条件下の反応では比較的複素芳香
族グリオキサール酸ハロゲンニドの収率が高いもの
の、室温以下、特に15℃以下という低温での反応で
は後述する比較例から明らかとなっており、わずか
0.3%程度でしかない。

そこで、本発明者らは、簡単でかつ広範囲に応
用できる複素芳香族グリオキサール酸ハロゲンニドの

新規な製造方法を開発すべく鋭意研究を重ねて来た結果、有機酸または有機酸無水物を触媒として使用することにより、複素芳香族グリオザル酸ハロゲンイドが高収率で得られることを見出し、既に提案した。(特願昭58-244345号)

本発明者らは、さらに研究を重ねて来た結果、ハロゲン化水を液相に導入した後、又は導入しつつ複素芳香族化合物とオキサリルハロゲンイドとの反応を開始させることにより、環流条件下に於いても、また、低温での反応に於いても複素芳香族グリオザル酸ハロゲンイドが高収率で得られることを見出し、本発明を提案するに至った。

(問題点を解決するための手段)

本発明は、複素芳香族化合物とオキサリルハロゲンイドとを反応させて複素芳香族グリオザル酸ハロゲンイドを製造する方法に於いて、ハロゲン化水を液相に導入した後、又は導入しつつ複素芳香族化合物とオキサリルハロゲンイドとの反応を開始することを特徴とする複素芳香族グリオザル酸ハロゲンイドの製造方法である。

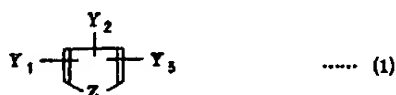
上記一般式(1)及び(2)中の $Y_1 \sim Y_6$ についてのハロゲン原子は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子が特に限定されず使用出来る。また炭化水素残基はアルキル基又はアルケニル基が特に制限されず使用出来、一般には炭素原子数1~12個好ましくは1~6個の直鎖状、分枝状又は環状の飽和基または不飽和基が好適である。

特に好適に使用される基をより具体的に例示すると、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基、アリル基、3-ペンチル基、2-ヘキセニル基、シクロヘキセニル基、エチニル基、シクロプロピルメチル基等が挙げられる。

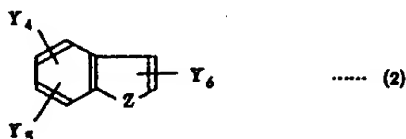
またハロゲンアルキル基或いはハロゲンアルケニル基のような含ハロゲン炭化水素残基も特に制限されず使用出来、一般には炭素原子数1~12個、好ましくは1~6個の直鎖状、分枝状または環状の飽和あるいは不飽和の含ハロゲン炭化水素残基が好適である。該ハロゲン原子は塩素、臭素、

本発明で一般に好適に使用される複素芳香族化合物の代表的なものを具体的に例示すれば次の通りである。

即ち、一般式、



又は



(但し、 Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5 及び Y_6 はそれぞれ同種又は異種の水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、炭化水素残基、含ハロゲン炭化水素残基、含酸素炭化水素残基、含硫黄炭化水素残基、含窒素炭化水素残基を示し、Zは酸素原子、硫黄原子又は >N-B (但し、Bは水素原子、アルキル基、非置換もしくは置換のフェニル基、又はフェニルアルキル基である。)を示す。)で表わされる化合物である。

ヨウ素、フッ素が結合したものが使用出来る。好適に使用されるハロゲン含有炭化水素残基を、より具体的に例示すると、クロルメチル基、ブロムメチル基、1-クロルエチル基、2-クロルエチル基、4-ブロムブチル基、トリフルオロメチル基、2-クロルビニル基、2-クロル-1,2-ジフルオロビニル基等が挙げられる。

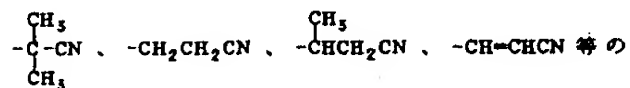
またアルコキシ基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基等の含酸素炭化水素残基も特に制限されず使用出来、一般には炭素原子数1~12個、好ましくは1~6個の直鎖状、分枝状または環状の飽和あるいは不飽和の含酸素炭化水素残基が好適である。好適に使用される含酸素炭化水素残基をより具体的に例示すると、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 t -ブトキシ基、 n -ペントキシ基、 n -ヘキソキシ基、アリルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基等のアルコキシ基；メトキシメチル基、エトキシメチル基、 t -ブトキシメチル基、アリルオキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、

イソプロポキシエチル基、ジエトキシメチル基、エポキシメチル基、テトラヒドロフルフリルオキシメチル基等のアルコキシアルキル基が好適に使用される。また、メトキシカルボニルメチル基 ($-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$)、エトキシカルボニルメチル基 ($-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$)、プロポキシカルボニルエチル基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 等のアルコキシカルボニルアルキル基が好適である。

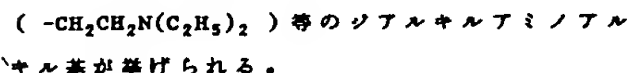
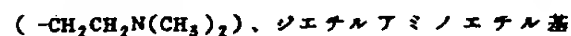
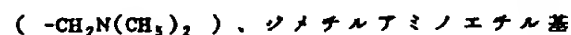
更にまた含硫黄炭化水素残基も特に限定されず使用出来る。一般には炭素原子数1~12個、好ましくは1~6個の直鎖状、分枝状または環状の飽和あるいは不飽和の含硫黄炭化水素残基を用いるとよい。特に好適に使用される含硫黄炭化水素残基はメチルチオ基、エチルチオ基、アリルチオ基等のアルキルチオ基又はアルケニルチオ基である。

更にまた含窒素炭化水素残基も特に制限されず使用出来、一般には炭素原子数1~12個好まし

くは1~6個の直鎖状、分枝状または環状の飽和あるいは不飽和の含窒素炭化水素残基が好適に使用される。特に好適に使用される含窒素炭化水素残基を、より具体的に例示すると、例えば $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、

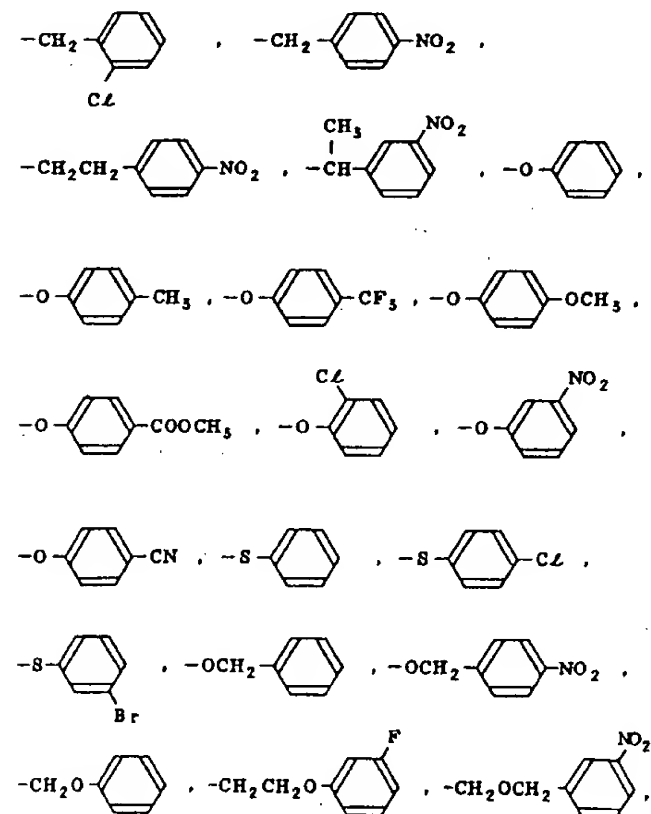
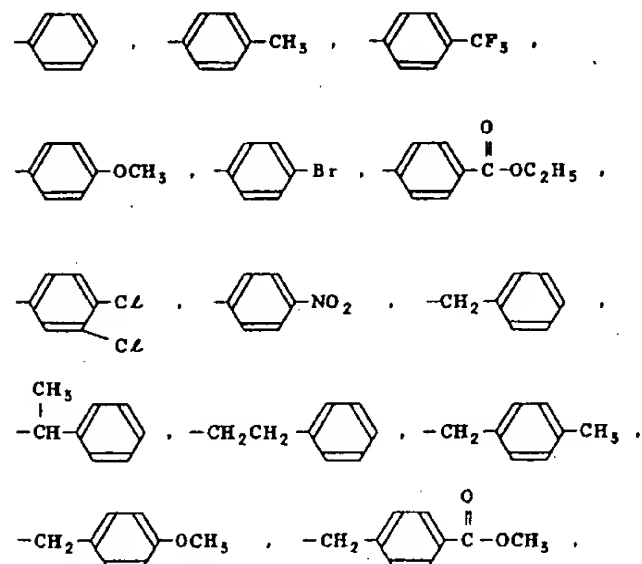


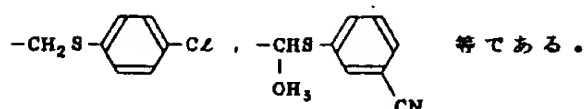
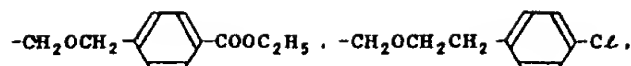
シアノアルキル基；ジメチルアミノメチル基



更に、前記炭化水素残基、含ハロゲン炭化水素残基、含酸素炭化水素残基、含硫黄炭化水素残基、含窒素炭化水素残基は、芳香族炭化水素残基を有するものであっても良い。芳香族炭化水素残基を有する上記の各々の基として本発明で好適に使用されるものを例示すると次のようなものである。例えば、フェニル基、フェニルアルキル基、フェニルオキシ基、フェニルチオ基、フェニルアルキルオキシ基、フェニルオキシアルキル基、フェニル

ルアルキルオキシアルキル基、もしくはフェニルチオアルキル基又は、これらの各基のベンゼン環にアルキル基、ハロゲンアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、もしくはシアノ基等が結合した基等が挙げられる。より具体的に例示すれば、





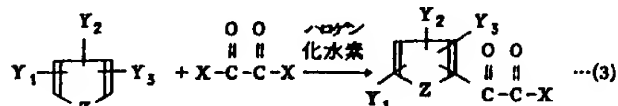
また、前記一般式(1)及び(2)中のRで示されるアルキル基、非置換もしくは置換のフェニル基及びフェニルアルキル基は前述したものと同様の基が適用できる。

前記一般式(1)及び(2)で示される複素芳香族化合物のうち $Y_1 \sim Y_6$ で示される置換基が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、又はアルコキシカルボニルアルキル基である化合物は、ハロゲン化水素を導入することによって、オキサリルハロゲニドとの反応が極めて容易に開始し、ハロゲン化水素導入の効果が大きいので本発明に於いて特に好適に用いられる。

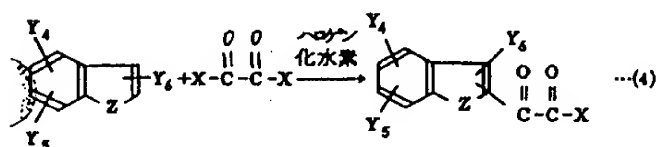
本発明で用いる他の原料はオキサリルハロゲニ

ドである。該オキサリルハロゲニドのハロゲン原子は塩素、臭素、ヨウ素、フッ素の各原子が特に限定されず用いるが特に塩素、臭素及びフッ素の各原子が好適である。

本発明における複素芳香族グリオキサール酸ハロゲニドの製造方法を式で示すと次のようになる。



または



(但し、前記(3)、(4)式中 $Y_1 \sim Y_6$ 及びZは前記一般式(1)及び(2)と同様であり、Xはハロゲン原子である。)

上記した複素芳香族化合物とオキサリルハロゲニドとの反応が一旦始めるとハロゲン化水素が発生する。しかし、上記の両原料の反応によって発

生するハロゲン化水素とは別に、ハロゲン化水素の存在下で上記の両原料の反応を開始することによって、目的とする複素芳香族グリオキサール酸ハロゲニドが高収率で得られることを本発明者らは見出した。

従って、本発明の最大の特徴は、ハロゲン化水素を液相に導入した後、又は導入しつつ上記の両原料の反応を開始するところにある。

本発明に於いて使用されるハロゲン化水素は、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、及びフッ化水素のいずれも用いることができる。就中、塩化水素が最も好適である。また、液体及び気体のいずれの状態のハロゲン化水素も使用し得る。液相中に導入するハロゲン化水素の量は、必要に応じて適宜決定すれば良い。通常は、複素芳香族化合物に対してハロゲン化水素がモル比で0.001~3.0好ましくは0.01~1.0の範囲で液相中に存在するように導入することが好適である。

上記のハロゲン化水素が、反応条件下に於いて液体の場合には、液相中に溶解させることによ

ってハロゲン化水素を導入させることができる。また、気体の場合には、液相中にハロゲン化水素を吹込むことによって、該液相に飽和濃度のハロゲン化水素を導入することができる。

本発明に於いては、複素芳香族化合物とオキサリルハロゲニドとの反応の開始時にハロゲン化水素が存在すれば良い。従って、液相中にハロゲン化水素を導入した後上記の両原料の反応を開始しても良く、また、ハロゲン化水素を液相中に導入しながら反応を開始しても良い。しかし、高温で反応を行なう場合には、ハロゲン化水素の揮散が考えられるので、この場合には、ハロゲン化水素を液相中に導入しながら反応を開始する方法が好ましい。

本発明に於ける原料及びハロゲン化水素の添加順序は、ハロゲン化水素の存在下に原料同士が反応を開始するような順序であれば、どのようなであっても良い。例えば、原料同士を混合することによって反応が開始する場合には、予め、ハロゲン化水素を溶媒に溶解させておき、その後、原料を

添加する方法、或いは、溶媒中に原料のうちいずれか一方を溶解させておき、その後、ハロゲン化水素を導入し、次いでもう一方の原料を添加する方法等が挙げられる。また、原料同士を混合しても反応が開始しないような低温で原料同士を混合した後ハロゲン化水素を導入し、次いで反応温度に昇温して反応を開始させる方法を採用することもできる。

ハロゲン化水素が導入される液相は、溶媒を使用しない場合は原料自体によって構成され、溶媒を用いる場合は、原料を溶解した、或いは溶解していない溶媒によって構成されている。

本発明に於いて、複素芳香族化合物及びオキサリルハロゲニドの仕込みモル比は、必要に応じて適宜決定すれば良い。一般的には、複素芳香族化合物1モルに対してオキサリルハロゲニドがやや過剰モル使用される。

本発明における反応に際しては溶媒を必ずしも必要としないが、一般に有機溶媒を用いるのが好ましい。該有機溶媒としては、反応条件下で不活

性な溶媒が特に限定されず用いられる。一般に好適に使用されるものを例示すれば次の通りである。即ち、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ジクロルベンゼン、ニトロベンゼン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ジブロムテトラフルオロエタン等の脂肪族または芳香族の炭化水素類あるいはハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド類；ニトロメタン；二硫化炭素等が好適に使用される。

本発明における反応温度は一般に限定することができないが一般には広い範囲から適宜選択することができる。一般には -70°C ～ 250°C で好ましくは -30°C ～ 120°C の範囲から選べばよい。特に、室温以下、例えば 15°C 以下という低温に於いて、本発明の効果が顕著に現われる。また反

応時間は種々の条件によっても異なるが、通常5分～10日間好ましくは30分～5日間の範囲から選べばよい。更にまた反応系は反応中攪拌を行なうのが好ましい。

以下余白

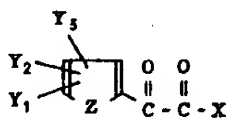
本発明における目的生成物、即ち、複素芳香族グリオキサール酸ハロゲニドを単離生成する方法は、公知の方法例えば蒸留、再結晶等が適用できる。しかしながら、生成する複素芳香族グリオキサール酸ハロゲニドが不安定な場合には、反応終了後、減圧下低沸点物を除去した後、精製することなしに次の反応の原料として使用することも可能である。

本発明で得られる複素芳香族グリオキサール酸ハロゲニドの構造は次の手段によって確認することができる。

(i) 赤外吸収スペクトル (IR) を測定することにより、 $3100\sim2800\text{ cm}^{-1}$ 付近に CH 結合に基づく吸収、 $1760\sim1780\text{ cm}^{-1}$ 付近に酸ハロゲニドのカルボニル結合 (但し、ハロゲン原子がフッ素原子の場合 $1800\sim1880\text{ cm}^{-1}$ 付近) に基づく吸収、 $1650\sim1700\text{ cm}^{-1}$ に α -位のケト基のカルボニル結合に基づく特性吸収を観察することができる。

(ii) 質量スペクトル (MS) を測定し、観察され

る各ピーク（一般にはイオン分子量 m をイオンの荷電数 z で除した m/z で表わされる質量数）に相当する組成式を算出することにより、測定に供した化合物の分子量ならびに該分子内に於ける各原子団の結合様式を知ることが出来る。即ち測定に供した試料を一般式



で表わした場合、一般に分子イオンピーク（以下 M^+ と略記する）が分子中に含有されるヘロゲン原子の個数に応じて同位体存在比に従った強度比で観察されるため、測定に供した化合物の分子量を決定することができる。さらに、例えば X を塩素原子で示せば、 M^+-COCl 、 M^+-COCl_2 及び $COCl_2^+$ に相当する特徴的な強いピークが観察され、該分子の結合様式を知ることができる。

(イ) 1H -核磁気共鳴スペクトル（ 1H -nmr）を測定することにより、複素芳香族グリオザル酸ヘ

ロゲニドを作用させると簡単に反応が進み、それぞれ対応するエステル化合物またはアミド化合物を得ることができる。該エステル化合物またはアミド化合物を元素分析することによりその組成式を決定することができ、またこれらの化合物の赤外吸収スペクトル、質量スペクトル、 1H および ^{13}C -核磁気共鳴スペクトルの測定結果とも合わせて、それぞれ前記化合物の組成式および構造を決定することができる。

本発明で得られる複素芳香族グリオザル酸ヘロゲニド化合物は置換基の種類によってその性状が多少異なるが、一般に常温常圧においては淡黄色または黄色の粘稠液体または固体であり、高沸点を有するものが多く、ある一定温度以上になると分解する傾向にある。また該化合物は非常に反応性に富み、例えば水、アルコール類、アミン類等ときわめて容易に反応する。また該化合物はベンゼン、エーテル、クロロホルム、四塩化炭素等の不活性溶媒に可溶である。

本発明において製造した複素芳香族グリオザ

ル酸ヘロゲニド中に存在する水素原子の結合様式を知ることが出来る。該化合物の 1H -nmrの特徴を総括すると、フラン環またはチオフラン環のプロトンは6.3～8.0 ppmに特徴的なピークを示す傾向にある。

またフラン環、チオフラン環、ベンゾフラン環またはベンゾチオフラン環の置換基 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 または Y_6 中にプロトンが含まれる場合には、対応するプロトンのピークがその性質に応じて現われる。例えば Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 または Y_6 がアルキル基の場合、該アルキル基に含まれるプロトンの性質と数に応じてそれに相当する特徴的なピークを示し、例えばメチル基の場合、2.2～2.6 ppm付近に特徴的なピークを示す。

(ロ) 複素芳香族グリオザル酸ヘロゲニドは非常に反応性が高く、例えば空気中の水分とすぐ反応するため元素分析が難しいものがある。このような場合は、他の安定な化合物とし、この安定な化合物を分析することにより該化合物を決定出来る。例えば該化合物にアルコール類またはアミン

類と反応させると簡単に反応が進み、それぞれ対応するエステル化合物またはアミド化合物を得ることができる。該エステル化合物またはアミド化合物を元素分析することによりその組成式を決定することができ、またこれらの化合物の赤外吸収スペクトル、質量スペクトル、 1H および ^{13}C -核磁気共鳴スペクトルの測定結果とも合わせて、それぞれ前記化合物の組成式および構造を決定することができる。

(効果)

本発明の方法により、農医薬分野あるいは有機合成分野に於いて重要な化合物である複素芳香族グリオザル酸ヘロゲニドを短時間で収率良く得ることができる。しかも、反応温度が、液相の沸点温度下という比較的高温の場合は勿論、反応が進行しにくい低温、例えば15℃以下という温度

であっても、本発明の方法により複素芳香族グリオザル酸ハログениドを収率良く得ることができる。従って、本発明は、農医薬分野あるいは有機合成分野に於いて極めて重要で且つ有用な方法である。

以下に本発明を更に具体的に説明するために実施例を挙げるが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

3-メチルチオフェングリオザル酸クロリドの合成

300 ml 3つ口フラスコにクロロホルム 200 g, 3-メチルチオフェン 9.8 g を入れ、加熱還流しながら塩化水素ガスを毎分 150 ml の割合で 30 分間吹き込んだ。次にこの溶液（塩化水素は 3-メチルチオフェン 1 モルに対して 0.5 モル存在）にオザリルクロリド 15 g を入れ、塩化水素ガスを吹き込みながら 5 時間加熱還流した。反応溶液を室温で減圧下低沸物を除去した後、残留した 3-メチルチオフェングリオザル酸クロリ

化水素ガスの吹き込みを行ないながら 2 日間反応させた。次に室温で減圧下低沸物を除去しフラングリオザル酸クロリド 8.4 g を得た。（収率 53.0%, 沸点 69°C / 0.15 mmHg）

尚、塩化水素ガスを吹きこまない以外は同一の条件で反応を行なったが原料を回収したのみであった。

次にこの得られたフラングリオザル酸クロリド 8.4 g をクロロホルム 200 ml に溶解し、氷冷下 3,4-ジクロルベンジルアミン 9.2 g, トリエチルアミン 5.3 g を 30 ml のクロロホルムに溶解したものをゆっくりと滴下した。室温で 3 時間攪拌し、さらに 30 分加熱還流した後、分液ロートにし、希塩酸 100 ml、続いて水 100 ml で洗浄し、クロロホルム層を芒硝で乾燥した。クロロホルムを除去し、ベンゼンで再結晶することにより白色結晶のフラングリオザル酸-3,4-ジクロルベンジルアミド 13.9 g を得た。〔融点 133~135°C 収率（フラン基準）46.6%〕

ド 17.6 g を得た。（収率 93.4%, 沸点 93°C / 0.1 mmHg）

実施例 2

300 ml 3つ口フラスコにクロロホルム 200 g, 3-メチルチオフェン 9.8 g を入れ、0°C で塩化水素ガスを毎分 150 ml の割合で 10 分間吹き込んだ。次のこの溶液（塩化水素は 3-メチルチオフェン 1 モルに対して 0.3 モル存在）にオザリルクロリド 15 g を入れ、塩化水素ガスを吹き込みながら 0°C で 24 時間反応させた。

3-メチルチオフェングリオザル酸クロリドの収率は 44.2% であった。尚、塩化水素ガスの吹き込みを行なわなかった場合の収率は 0.3% であった。

実施例 3

200 ml 3つ口フラスコにベンゼン 80 g オザリルクロリド 15 g を入れ、塩化水素ガスを室温で毎分 150 ml の割合で 30 分間吹き込んだ。次にこの溶液（塩化水素はフラン 1 モルに対して 0.4 モル存在）に、フラン 6.8 g を入れ室温で塩

実施例 4

300 ml テフロン製オートクレーブに氷冷下 1,1,2-トリクロル-1,2,2-トリフルオロエタン 150 g, フッ化水素 0.8 g, 2-メチルフラン 4.1 g を加え、10 分間攪拌した後、オザリルクロリド 7.5 g を加え 4 時間氷冷下攪拌した。次に室温で減圧下低沸物を除去することによって 5-メチルフラングリオザル酸クロリド 7.2 g を得た。（収率 83.5%, 沸点 77°C / 0.2 mmHg）

実施例 5

300 ml 3つ口フラスコにエーテル 150 g, オザリルクロリド 15 g を入れ塩化水素ガスを室温で 30 分間吹き込んだ。次にこの溶液（塩化水素は 2-メチルチオフェン 1 モルに対して 3.7 モル存在）に 2-メチルチオフェン 9.8 g を入れ、室温で塩化水素ガスを吹き込みながら 2 日間攪拌した。次に減圧下低沸物を除去し、5-メチルチオフェングリオザル酸クロリド 12.6 g を得た。収率 66.8%, 沸点 93°C / 0.1 mmHg）

実施例 6

原料として3-メトキシチオフェン3 gを用いた以外は実施例1と同様の操作を行ない、減圧で低沸物を除去することによって3-メトキシチオフェングリオザル酸クロリド4.5 gを得た。

(収率83.6%)

このものについて赤外吸収スペクトルを測定し、 1770 cm^{-1} 、 1660 cm^{-1} にそれぞれ酸クロリド及び α -ケト基のカルボニル結合に基づく強い吸収を示すことを確認した。

また質量スペクトルを測定したところ m/e 204、206に分子イオンピーク M^+ 、 m/e 141に $M^+-\text{COCl}$ に対応するピークを示した。

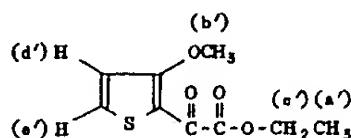
さらに ^1H -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm; テトラメチルシラン基準、重クロロホルム溶媒中)を測定した結果は次の通りであった。

エチル4.3 gを得た。[沸点 $144^\circ\text{C}/0.3\text{ mmHg}$ 、収率(3-メトキシチオフェン基準)76.4%]

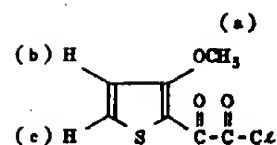
このものについて赤外吸収スペクトルを測定し、 1730 cm^{-1} 、 1630 cm^{-1} にそれぞれエステル基及び α -ケト基のカルボニル結合に基づく強い吸収を示すことを確認した。

また質量スペクトルを測定したところ m/e 214に分子イオンピーク M^+ 、 m/e 141に $M^+-\text{COOC}_2\text{H}_5$ に対応するピークを示した。

また ^1H -核磁気共鳴スペクトル(δ ; ppm; テトラメチルシラン基準、重クロロホルム溶媒)を測定した結果は次の通りであった。



1.37 ppmにプロトン3個分の3重線を示し、(a')のメチルプロトンに相当した。3.95 ppmにプロトン3個分の単一線を示し、(b')のメトキシ



3.98 ppmにプロトン3個分の単一線を示し、(a)のメトキシ基のメチルプロトンに相当した。6.96 ppmにプロトン1個分の2重線、7.75 ppmにプロトン1個分の2重線を示し、それぞれ(b)、(c)に対応するチオフェン環のプロトンに相当した。

以上の結果より、得られた化合物が3-メトキシチオフェングリオザル酸クロリドであることを確認した。

次にこの得られた3-メトキシチオフェングリオザル酸クロリド4.5 gに氷冷下エタノール30 mlをゆっくり加え、室温で2時間攪拌後、減圧下エタノールを除去して残留物を減圧蒸留し、留出時は淡黄色であるがすぐ赤紫色に変化する液体である3-メトキシチオフェングリオザル酸

基のメチルプロトンに相当した。4.36 ppmにプロトン2個分の4重線を示し、(c')のメチレンプロトンに相当した。また6.91 ppmにプロトン1個分の2重線、7.79 ppmにプロトン1個分の2重線を示し、それぞれ(d') (e')に対応するチオフェン環のプロトンに相当した。

また、その元素分析値はC 50.20%、H 4.78%であって $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (214.23)に対する計算値であるC 50.46%、H 4.71%に良く一致した。

以上の結果より得られた化合物が3-メトキシチオフェングリオザル酸エチルであることを確認した。

実施例 7

実施例1における3-メチルチオフェンの代りに β -(2-フリル)プロピオン酸メチルを用いた以外は実施例1と同様に反応を行なったところ、生成物として粘稠な液体5-2'-メトキシカルボニルエチルフラングリオザル酸クロリド2.2 gを得た。収率89.9%。このものについては赤外

吸収スペクトルを測定し、 1770 cm^{-1} に酸クロリドのカルボニル結合の強い吸収を示すことを確認した。

次にこの得られた5-2'-メトキシカルボニルエチルフラングリオザル酸クロリド22gに、氷冷下エタノール100mlをゆっくり加え、室温で3時間攪拌後メタノールを除去し、残留物をメタノールから再結晶し、下記に示す構造を有する淡黄色結晶17.3gを得た。



融点 $55 \sim 56^\circ\text{C}$

単離収率(β -(2-フリル)プロピオン酸メチル基準)
72.1%

その元素分析値はC 54.92%, H 5.00%であって $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (240.22)に対する計算値であるC 55.00%, H 5.04%に良く一致した。

また、その他の機器分析の結果も生成物が上記の構造であることを示した。

次に、実施例1と同様の操作を行ない、エチルエステルとして単離した収率を第1表に併せて記した。

尚、第1表中、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{X}$ で表わされる基のXは、

オザザリルハロゲンニドを $\text{X}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{X}$ で表わした場合のXと同じハロゲン原子を示す。

この結果からも、メタノールと反応させる以前の化合物が5-2'-メトキシカルボニルエチルフラングリオザル酸クロリドであることが確認できた。


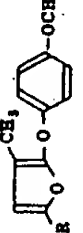

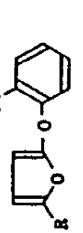
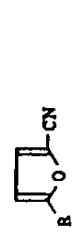
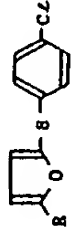
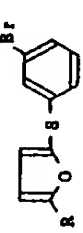
実施例8

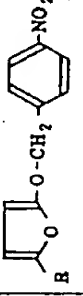

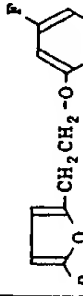



実施例1において詳細に記述したのと同様の方法により、複素芳香族化合物とオザザリルハロゲンニドをハロゲン化水素の存在下(ハロゲン化水素は複素芳香族化合物1モルに対して0.01~10モルとなるように存在させた)、さまざまな条件で反応させた。その結果を第1表に示した。得られた複素芳香族グリオザル酸ハロゲンニドを赤外吸収スペクトルで測定した結果、酸クロライドは $1760 \sim 1780\text{ cm}^{-1}$ 、酸フロライドは $1800 \sim 1880\text{ cm}^{-1}$ にカルボニル結合に基づく吸収と $1650 \sim 1700\text{ cm}^{-1}$ に α -位のケト基のカルボニル結合に基づく吸収が認められた。この結果と質量スペクトルの測定結果とより、得られた化合物が複素芳香族グリオザル酸ハロゲンニドであることを確認した。

第 1 表

番号	ハロゲン 化 水 素	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサール酸ハロゲン (R : $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$)	エチル エステル 収率(%)
8-1	HCl	(COCl) ₂	室温 5 hr		73.3
8-2	HCl	(COCl) ₂	0℃ 3 hr		53.6
8-3	HCl	(COCl) ₂	50℃ 1 hr		49.0
8-4	HCl	(COCl) ₂	50℃ 1 hr		61.3
8-5	HCl	(COCl) ₂	0℃ 1 hr		46.2
8-6	HF	(COCl) ₂	オートクレーブ 50℃ 10 hr		53.3

番号	ハロゲン 化 水 素	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサール酸ハロゲン (R : $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$)	エチル エステル 収率(%)
8-7	HCl	(COCl) ₂	室温 1 hr		80.0
8-8	HBr	(COCl) ₂	室温 1 hr		82.4
8-9	HCl	(COCl) ₂	室温 1 hr		56.2
8-10	HCl	(COCl) ₂	室温 1 hr		59.9
8-11	HI	(COCl) ₂	室温 1 hr		48.3
8-12	HCl	(COCl) ₂	室温 1 hr		42.2
8-13	HCl	(COCl) ₂	室温 1 hr		65.7

番号	ハロゲン 化水素	オキサリル ハロゲニド	反応条件	複素芳香族グリオキサール酸ハロゲニド (R: -C(=O)-X)	エチル エステル 収率 (%)
8-14	HCl	(COF) ₂	オートクレーブ 室温 10 hr		35.3
8-15	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		65.4
8-16	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		60.3
8-17	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		44.6
8-18	HCl	(COI) ₂	オートクレーブ 室温 1日		43.0
8-19	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		76.5
8-20	HCl	(COBr) ₂	オートクレーブ 室温 1日		77.9





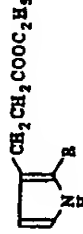
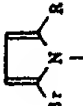
番号	ハロゲン 化水素	オキサリル ハロゲニド	反応条件	複素芳香族グリオキサール酸ハロゲニド (R: -C(=O)-X)	エチル エステル 収率 (%)
8-21	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		48.2
8-22	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		80.5
8-23	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		77.7
8-24	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		90.0
8-25	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		42.3
8-26	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		33.7


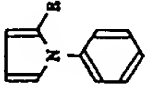
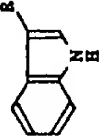
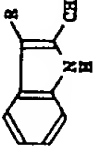
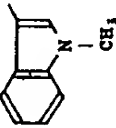
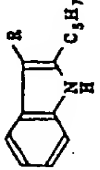
号	ハロゲン 化合物	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサリル酸ハロゲン (R: -C-C-X)	エチル エステル 収率 (%)
8-27	HCl	(COCl) ₂	50℃ 2日		25.3
8-28	HCl	(COCl) ₂	50℃ 2日		36.2
8-29	HCl	(COCl) ₂	50℃ 2日		24.5
8-30	HCl	(COCl) ₂	ベンゼン溶液 1日		42.3
8-31	HCl	(COCl) ₂	ベンゼン溶液 1日		60.0
8-32	HCl	(COCl) ₂	室温 5 hr		82.3

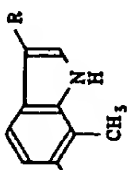
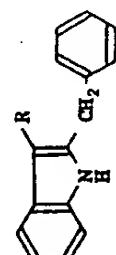
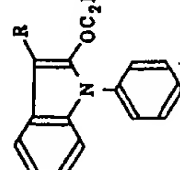
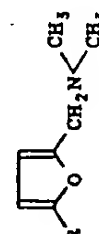
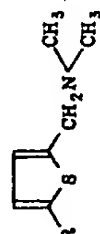
番号	ハロゲン 化合物	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサリル酸ハロゲン (R: -C-C-X)	エチル エステル 収率 (%)
8-33	HCl	(COCl) ₂	室温 5 hr		62.6
8-34	HBr	(COBr) ₂	オートクレーブ 0℃ 3 hr		40.6
8-35	HCl	(COCl) ₂	0℃ 3 hr		73.4
8-36	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		70.5
8-37	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		61.8
8-38	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		55.6

番号	ハロゲン 化合物	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサリル酸ハロゲン $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{R} - \text{C} - \text{X} \end{array}$ (R: -C-C-X)	エチル エステル 収率 (%)
8-39	HI	(COCl) ₂	オートクレーブ 40°C 1日		32.9
8-40	HCl	(COCl) ₂	室温 2日		72.3
8-41	HCl	(COCl) ₂	室温 2日		66.2
8-42	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		63.9
8-43	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		65.0
8-44	HCl	(COCl) ₂	室温 5日		53.2

番号	ハロゲン 化合物	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサリル酸ハロゲン $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{R} - \text{C} - \text{X} \end{array}$ (R: -C-C-X)	エチル エステル 収率 (%)
8-45	HCl	(COF) ₂	オートクレーブ 室温 5日		50.8
8-46	HCl	(COCl) ₂	室温 2日		57.1
8-47	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		53.4
8-48	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		49.9
8-49	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		48.4
8-50	HCl	(COCl) ₂	室温 1日		33.9

番号	ハロゲン 化合物	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサリル置換ハロゲン	エチル エステル 収率 (%)
8-51	HCl	(COCl) ₂	50°C 2H		45.0
8-52	HBr	(COCl) ₂	オートクレーブ 50°C 2H		37.6
8-53	HCl	(COCl) ₂	-10°C 2hr		97.2
8-54	HCl	(COCl) ₂	0°C 2hr		98.0
8-55	HCl	(COCl) ₂	-10°C 5hr		84.1
8-56	HCl	(COCl) ₂	室温 5hr		67.3

番号	ハロゲン 化合物	オキサリル ハロゲン	反応条件	複素芳香族グリオキサリル置換ハロゲン	エチル エステル 収率 (%)
8-57	HCl	(COCl) ₂	0°C 12hr		66.9
8-58	HCl	(COCl) ₂	室温 24hr		75.4
8-59	HCl	(COCl) ₂	-10°C 2hr		98.6
8-60	HCl	(COCl) ₂	-10°C 2hr		97.0
8-61	HCl	(COCl) ₂	-10°C 2hr		96.5
8-62	HCl	(COCl) ₂	-10°C 5hr		83.6

エチル エステル 収率(%)	62.3	78.8	85.4	62.6	53.7
複素芳香族グリオキサール環ヘログネイド (R: -C-C-X) 					
反 応 条 件	0℃ 6 hr	0℃ 3 hr	0℃ 3 hr	60℃ 5 hr	60℃ 8 hr
オキサリム ヘログネイド	(COC ₂) ₂	(COC ₂) ₂	(COC ₂) ₂	(COC ₂) ₂	(COC ₂) ₂
ヘログネ 化水素	HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
号 番	8-63	8-64	8-65	8-66	8-67

手 続 補 正 書

昭和60年7月12日

特許庁長官 宇 賀 道 郎 殿

1. 事件の表示

60-131700

昭和60年6月19日提出の特許願

2. 発明の名称

複素芳香族グリオキサール環ヘログネイドの製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 山口県徳山市御影町1番1号

名称 (318) 徳山曹達株式会社

代表者 尾 上 康 治



4. 補正命令の日付 自 発

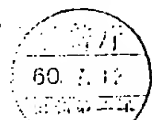
5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

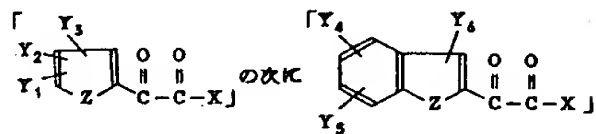
6. 補正の内容

(1) 明細書第2頁下から7行目及び第3頁9行

目「環流」を「遡流」に補正する。

方式
密 査

(2) 同第19頁7行目



を挿入する。

(3) 同第20頁3行目及び6～7行目

「ベンゾフラン環またはベンゾチオフェン環」を「ピロール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環またはインドール環」に補正する。

以上